

Головные боли, ассоциированные с COVID-19

Г.Р. Табеева, <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>, grtabeeva@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Головная боль как является частым симптомом острого периода COVID-19, так и нередко персистирует длительное время после перенесенной инфекции. Среди всех неврологических проявлений COVID-19 головная боль является ведущим симптомом, а примерно у пятой части пациентов она может быть тяжелым дезадаптирующим расстройством. У пациента с COVID-19 может возникать новый тип головной боли или усугубляться паттерн имеющейся первичной цефалгии. В острый период инфекции у большинства пациентов цефалгия может рассматриваться как головная боль, связанная с острой вирусной инфекцией. Однако нередко рассматриваются и иные формы, такие как кашлевая головная боль, головная боль при физической активности и др. В этих случаях цефалгические проявления коррелируют с другими симптомами COVID-19. Длительно персистирующие головные боли как один из наиболее частых и стойких симптомов постковидного синдрома чаще протекают по типу головной боли напряжения и мигрени и существенно чаще выявляются у лиц с предшествующим анамнезом цефалгии. Многообразие фенотипов головных болей при COVID-19 требует привлечения универсальных стратегий их лечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее изученными и часто используемыми в клинической практике средствами для облегчения боли, а также лихорадки и других симптомов инфекции. Длительный опыт применения НПВП в клинической практике, наличие клинических данных и результатов специальных исследований обуславливают возможность их применения у пациентов с COVID-19 и жалобами на головные боли. Тем не менее для эффективного и безопасного применения НПВП у этой категории пациентов требуется тщательный анализ современных данных их применения.

Ключевые слова: COVID-19, неврологические осложнения, постковидный синдром, головные боли, мигрень

Для цитирования: Табеева Г.Р. Головные боли, ассоциированные с COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(3):61–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-051>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Headaches associated with COVID-19

Gyuzyal R. Tabeeva, <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>, grtabeeva@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Headache is a common symptom of both the acute and post-COVID-19 periods which often persists for a long time. Headache is the leading symptom among all the neurological manifestations of COVID-19, and it also can be a severe deconditioning disorder in about one fifth of patients. A new type of headache may occur or an existing primary cephalalgia pattern may worsen in a patient with COVID-19. During the acute period of infection, cephalgia in most patients can be considered as a headache associated with acute viral infections. However, other forms such as a cough headache, exertional headache, etc. are often considered. In these cases, cephalgic manifestations correlate with other COVID-19 symptoms. The long-term persistent headaches, as one of the most frequent and persistent symptoms of the post-COVID syndrome, often occur according to the type of tension headaches and migraines and are significantly more often detected in people with a prior history of cephalalgia. The diversity of headache phenotypes in COVID-19 requires the involvement of universal strategies for their management. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely investigated and commonly used to relieve pain in clinical practice, as well as fever and other symptoms of infection. The long-term experience with the use of NSAIDs in clinical practice, the availability of clinical data and the results of special studies reveal the possibility of their usage in patients with COVID-19 and complaints of headaches. However, a thorough analysis of current records of their use in patients with COVID-19 is required for the effective and safe use of NSAIDs in this category of patients.

Keywords: COVID-19, neurological complications, post-COVID syndrome, headaches, migraine

For citation: Tabeeva G.R. Headaches associated with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-051>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) часто сопровождается неврологическими симптомами, среди которых наиболее распространенными являются головная боль, аносмия, агевзия и миалгия [1, 2]. В более ранних исследованиях, опубликованных в первой половине 2020 г., было показано, что частота жалоб на головные боли в среднем составляет 10% среди пациентов с COVID-19 [3]. Позже проведенные исследования выявили значительно более высокую представленность головной боли [4], причем в 14–19% случаев она может быть тяжелым дезадаптирующим расстройством, представляющим серьезную проблему при ведении этих пациентов [2].

По данным различных исследований, в целом частота головной боли при COVID-19 варьирует от 6,5 до 71% [5, 6]. При этом головная боль у пациента с COVID-19 может быть как *de novo*, так и проявляться фенотипом ранее имеющих первичных головных болей. В ряде исследований подчеркивается характерный паттерн головной боли, проявления которой коррелируют с другими симптомами COVID-19, что более типично для острой фазы заболевания [7]. С другой стороны, по мере накопления данных наблюдений за пациентами с длительными последствиями COVID-19 все чаще описываются длительно персистирующие головные боли как один из наиболее частых и стойких симптомов постковидного синдрома [8].

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

В острой фазе COVID-19 на головную боль жалуются от 35,8 до 58,6% пациентов [9]. Частота головной боли варьирует в зависимости от степени тяжести заболевания и чаще встречается у амбулаторных пациентов. Возникновение головной боли более характерно для молодых лиц и тех, кто имел в анамнезе первичные цефалгии, чаще мигрень [10]. Также тяжесть и клинические проявления головной боли коррелируют с другими симптомами острого периода заболевания, такими как аносмия, агевзия и миалгии [7]. В некоторых исследованиях отмечена связь между лихорадкой и головной болью при COVID-19 [2, 10], хотя эта взаимосвязь выявляется не всегда, что делает затруднительным рассмотрение ее как вторичной цефалгии при системной вирусной инфекции [11]. Существуют разногласия относительно прогностического значения головной боли. Не выявляется ассоциации между наличием головной боли и продолжительностью пребывания в стационаре, хотя среди лиц с головной болью регистрируется более короткая длительность заболевания и более низкий уровень смертности [1, 10, 12].

Головная боль возникает в начале симптоматической фазы COVID-19 с первого дня болезни в 39–55% случаев и является первым симптомом заболевания у 6–29% пациентов, а в некоторых случаях головная боль может быть единственным симптомом COVID-19 [2, 13]. Между тем среди пациентов с головной болью от 47 до 80% лиц имели в анамнезе рецидивирующие цефалгии, которые, однако, в острый период заболевания характеризовались

иным паттерном и более тяжелыми болевыми проявлениями по сравнению с предшествующими головными болями [4]. Чаще они описываются как умеренные или интенсивные, давящего или стягивающего характера, часто сопровождаются фото-, фонофобией, тошнотой и (или) рвотой (в 14–43% случаев) [14].

Несмотря на фенотипическое многообразие головных болей в острый период COVID-19, в большинстве исследований их происхождение связывают с инфекционным заболеванием. Так, у пациентов, наблюдавшихся в специализированном госпитале в Испании [15], головная боль во время симптоматической фазы COVID-19 в 94,3% случаев соответствовала критериям Международной классификации головных болей (МКГБ-3) – «головной боли при острой вирусной инфекции» [16]. Верификация этой формы требует поиска причинно-следственных связей, которые должны быть продемонстрированы как минимум двумя из следующих признаков:

- 1) головная боль развивается в тесной временной связи с началом системной вирусной инфекции;
- 2) головная боль значительно усиливается параллельно с обострением системной вирусной инфекции;
- 3) головная боль значительно уменьшается или прекращается параллельно с улучшением или исчезновением системной вирусной инфекции;
- 4) головная боль имеет одну из следующих характеристик или обе:
 - а) диффузная боль;
 - б) умеренная или сильная интенсивность боли.

Более того, согласно МКГБ-3, головную боль можно определить как острую, если она присутствует в течение менее 3 мес., или как хроническую, если она присутствует в течение более 3 мес. [16].

Однако более детальный анализ выявляет и другие формы первичных и вторичных головных болей. Так, около 25% пациентов испытывают головную боль, отвечающую критериям мигрени [17], тогда как наиболее частым фенотипом является головная боль напряжения. Причем мигреноподобные характеристики наблюдаются и у пациентов без наличия мигрени в анамнезе [17]. Учитывая, что кашель является частым симптомом COVID-19, в некоторых исследованиях сообщалось, что в 2–16% случаев цефалгии отвечали критериям кашлевой головной боли [18]. При любом типе головной боли также часто описывают ее провокацию физической активностью (10–53%), движением головы (31%), движением глаз (19%) и наклонами (7%) [18].

В некоторых исследованиях показано влияние цефалгического синдрома на течение и прогноз COVID-19. Так, по данным E. Caronna et al., наличие головной боли в острый период было связано с более коротким течением COVID-19 [17]. В другом исследовании Y.M.J. Goërtz et al. на основании анализа 1000 пациентов с COVID-19 в отделении неотложной помощи выявили обратную корреляцию головной боли с худшими исходами заболевания [19]. Кроме того, есть предположение, что головная боль при COVID-19 связана с более низкой смертностью [20], что подтверждается большим метаанализом, показывающим

значительно более высокий коэффициент выживания среди больных COVID-19 с цефалгическими проявлениями заболевания [21]. Лучший прогноз среди этих пациентов характеризовался более низкими уровнями С-реактивного белка и более низкими и более стабильными уровнями интерлейкина 6 во время госпитализации по сравнению с лицами без головной боли.

Относительно течения цефалгического синдрома у пациентов с COVID-19 в настоящее время имеются ограниченные данные. В проспективном исследовании с последующим 6-недельным наблюдением средняя продолжительность головной боли составила 2 нед., однако у 37,8% пациентов с COVID-19 наблюдалось персистирование головной боли в более длительном периоде [17]. Примечательно, что у 50% из них ранее не было жалоб на головные боли. Более длительные наблюдения показывают, что распространенность головной боли спустя 3 мес. от начала заболевания составляет около 38% [19] и около 2% через 6 мес. [20].

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Среди пациентов с COVID-19 и наличием головной боли в острый период заболевания у 6–45% она сохраняется за пределами симптоматической фазы [18]. E. Caronna et al. провели анализ 130 пациентов и выявили, что через 6 нед. у 37,8% головные боли персистировали весь период наблюдения, причем у половины из них не было предшествующего анамнеза головной боли [17]. Головную боль в качестве продромального симптома отмечали 21,4% пациентов. У 61% пациентов головная боль была ежедневной и постоянной [17]. Среди этих пациентов существенно доминировали женщины.

В большом систематическом обзоре 36 клинических исследований C. Fernández-de-las-Peñas et al. провели анализ течения головных болей в остром и постковидном периоде и показали, что они продолжаются до 60 дней у 16,5% пациентов, в течение 90 дней у 10,6% и в течение более 180 дней от начала заболевания в 8,4% случаев [21]. Таким образом, наблюдается уменьшение распространенности головной боли с течением времени. Анализ данных шести испанских когортных исследований, в которые включены 905 взрослых с головной болью в острой фазе COVID-19, также показал снижение распространенности головной боли с течением времени (через 1 мес. – 31%; через 3 мес. – 19%, через 6 мес. – 16,8% и через 9 мес. – 16%) [22]. Причем более сильная головная боль в острой фазе заболевания была ассоциирована с большей представленностью персистирующей головной боли спустя 9 мес. наблюдения [22].

В проблеме взаимоотношений коронавирусной инфекции и головных болей одним из наиболее трудных вопросов остается роль первичных цефалгий во время постковидного периода. В исследовании C. Fernández-de-las-Peñas et al., в котором оценивались пациенты в постковидном периоде, было выявлено, что в течение 7-месячного периода наблюдения наличие предшествующего анамнеза мигрени не было предиктором длительного

персистирования головной боли [23]. С другой стороны, известно, что предшествующие первичные головные боли могут значительно усугубляться после COVID-19 [24]. Имеются наблюдения о дебюте такого редкого типа первичной цефалгии, как новая ежедневная персистирующая головная боль [25]. Ввиду трудностей верификации данной формы во всех случаях требуется исключать симптоматические головные боли.

Влияние COVID-19 на лиц с мигренью было оценено в нескольких исследованиях, которые демонстрируют, что существуют данные об увеличении частоты и интенсивности мигрени, а также о нарастании частоты использования симптоматических средств для купирования приступов головной боли на фоне перенесенного COVID-19, что нередко связывают с влиянием психосоциальных стрессоров, связанных с пандемией [26, 27]. Эти наблюдения находятся в логическом соответствии с данными о том, что среди пациентов с предшествующим анамнезом первичной головной боли при заболевании COVID-19 чаще наблюдаются тяжелый цефалгический синдром по сравнению с лицами без анамнеза головной боли (52,9 против 47,1%) [28]. Негативное влияние пандемии COVID-19 в целом также было продемонстрировано у пациентов с чрезмерным потреблением симптоматических средств для купирования головной боли. Например, C. Li et al. продемонстрировали, что у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью наблюдалось отчетливое ухудшение ее течения и утяжеление ведения пациентов в период отмены абзусных препаратов во время пандемии по сравнению с периодом до пандемии [29].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология головной боли в условиях острой фазы инфекции SARS-CoV-2 может опосредоваться как специфическими, так и неспецифическими механизмами. Возможные неспецифические механизмы возникновения головной боли в COVID-19 включают прямое вирусное повреждение, воспалительный процесс, гипоксемию, коагулопатию и дисфункцию эндотелия.

На роль вирусной инвазии и местных воспалительных реакций в происхождении алгических проявлений COVID-19 указывает связь между головной болью, аносмией и агевзией. Эти симптомы чаще всего возникают в начале симптоматической фазы заболевания и тесно ассоциированы с цефалгическим синдромом [1, 2, 6]. В серии наблюдений, в которых оценивали пациентов с постоянной головной болью и аносмией при COVID-19, показаны случаи микрогеморрагий на магнитно-резонансной томографии в области обонятельной луковицы [30]. Известно, что головная боль чаще ассоциирована с такими симптомами COVID-19, как озноб, лихорадка, боль в горле, усталость и миалгия [2]. С другой стороны, от 46 до 62% лиц, которые ранее испытывали головную боль, связанную с вирусной инфекцией, отметили, что цефалгические проявления при COVID-19 имеют схожие характеристики. На фоне коронавирусной инфекции

у лиц с тяжелой головной болью по сравнению с пациентами без головной боли выявляются более высокие уровни воспалительных сывороточных интерлейкинов и цитокинов [31, 32]. Кроме того, симптомы риносинусита также чаще выявляются среди пациентов с головной болью [30].

Таким образом, эти данные подтверждают предположение о роли прямого вирусного и сосудистого повреждения, а также местного воспалительного процесса в происхождении головной боли при COVID-19. В принципе как повреждение обонятельного пути, так и воспаление носовой полости способны активировать тригеминоvascularную систему (ТВС) и вызывать головную боль [33]. Другой неспецифический механизм, который может участвовать в этих процессах, – это гипоксическое состояние, которое может привести к вазодилатации церебральных сосудов и, следовательно, появлению головной боли [2].

Однако сам SARS-CoV-2 может активировать специфические патофизиологические механизмы, приводящие к головной боли, которые могут потенциально использовать как прямую вирусную инвазию нервной системы, так и системные факторы. Например, тот факт, что головная боль при COVID-19 может иметь особенности мигрени даже у людей без ее наличия в анамнезе, указывают на ТВС как одну из возможных мишеней для вируса SARS-CoV-2.

Возможность прямой инвазии центральной нервной системы (ЦНС) в SARS-CoV-2 связана с его нейротропизмом, наблюдаемым также при SARS-CoV и MERS-CoV, и подтверждается большим спектром неврологических осложнений при COVID-19 [34]. Этот процесс может осуществляться двумя путями: обонятельный путь и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Наиболее известный из них представлен обонятельным маршрутом, поскольку он может объяснить связь между головной болью и anosmией, причем вирус должен вторгаться через периферические терминалы и посредством транссинаптических путей проникать в ЦНС. Вирус COVID-19 может интернализироваться в нервных терминалах посредством эндоцитоза и путем ретроградного транспорта распространяться транссинаптически по другим областям мозга, используя ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) как основной рецептор проникновения в клетку [35]. Рецепторы АПФ2 присутствуют на эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Тем не менее РНК SARS-CoV-2 обнаруживается не только в носовой слизистой оболочке, но и в обонятельной луковице и различных терминалах тройничного нерва, иннервирующих конъюнктиву, роговицу, слизистую оболочку неба, и в тригеминальном ганглии [36].

С другой стороны, SARS-CoV-2 может диссеминироваться кровотоком и достигать менингеальных оболочек, что связано с присутствием рецепторов АПФ2 в сосудах головного мозга [36] и, по-видимому, подтверждает возможность вируса проходить интактный ГЭБ и проникать в ЦНС. Вирус проникает в эндотелиальные клетки сосудистой системы головного мозга и активирует нейтрофилы, макрофаги и комплементарные пути, промотируя воспалительные реакции [36]. Провоспалительные цитокины

могут привести к нестабильности ГЭБ, дальнейшему повреждению мозга и активировать ТВС, вызывая головную боль [37]. Более того, коагулопатия является хорошо известным при COVID-19 фактором, способствующим формированию микроэмболов в сосудах головного мозга [36], что также может участвовать в механизмах генерации головной боли. Тем не менее SARS-CoV-2 через фенестрированные капилляры также может проникать в мозг в областях повреждения ГЭБ, таких как срединное возвышение гипоталамуса и другие околожелудочковые образования, что также может вносить вклад в формирование цефалгических проявлений [38].

Среди системных факторов, которые могут повредить мозг, следует упомянуть способность COVID-19 вызывать гипervоспалительное состояние, известное как цитокиновый шторм, с активацией интерлейкина 6, уровни которого, по-видимому, коррелируют с нарушением регуляции других факторов коагуляции и воспалительных биомаркеров, что может быть фактором, способствующим манифестации мигрени [39]. Другие молекулы, такие как пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), также могут участвовать в формировании головной боли в условиях COVID-19. CGRP путем вазодилатации и модификации сосудистой проницаемости потенциально позволяет рекрутировать воспалительные клетки в локальных областях, участвуя в воспалении и сепсисе ткани. Уровни CGRP повышаются во время приступов мигрени [40] и головной боли при COVID-19 [2]. Более того, создан новый таргетный препарат против CGRP для лечения пациентов с COVID-19, который в настоящее время находится в стадии клинических исследований [25].

С патофизиологической точки зрения необходимо рассматривать и другие механизмы, лежащие в основе персистирующей головной боли в контексте COVID-19, которые могут отличаться от головной боли, испытываемой в острой фазе заболевания. Определенная доля пациентов, не имеющих анамнеза головной боли до заболевания COVID-19, длительное время испытывает постоянную головную боль в последующие месяцы, что может указывать на их постинфекционную природу, в том числе для случаев новой ежедневной персистирующей головной боли [25], что, возможно, связано с сенситизацией ТВС вследствие персистирующего воспаления из-за активации микроглии и высвобождения воспалительных медиаторов, таких как глутамат, интерлейкины, белки комплемента, фактор некроза опухоли α , хинолиновая кислота, повышение уровней которой может привести к активации глутамата и рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат) [41].

ЛЕЧЕНИЕ

Специфического лечения головной боли, связанной с COVID-19, не существует, и выбор лекарственных средств зависит от нескольких факторов:

- 1) фенотипа головной боли (мигреноподобная или головная боль напряжения);
- 2) сопутствующих заболеваний пациента;

3) наличия других сопутствующих состояний, которые развились в острой или в постковидной фазе: нарушения сна, расстройства настроения, ухудшение памяти и т. д.

При наличии мигренозной цефалгии для купирования головной боли могут использоваться триптаны и другие специфические средства. Хотя были высказаны опасения по поводу использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во время вспышки COVID-19 из-за предполагаемого риска того, что они могут активировать АПФ2 и, следовательно, способствовать заражению SARS-CoV-2, четких научных данных, которые исключают их использование среди населения в целом, нет [42, 43]. Кортикостероиды, которые представляют собой эффективное лечение при мигренозном статусе, по-видимому, полезны при тяжелом течении COVID-19 [43]. Таким образом, они представляют собой потенциально безопасные препараты для использования у пациентов с длительной головной болью, не поддающейся другим неотложным методам лечения [43]. Также могут быть полезны блокады периферических нервов, особенно большого затылочного нерва [42].

В случае персистирующей головной боли, фенотипически протекающей как мигрень, возможно превентивное назначение фармакологических средств. В отношении конкретных методов профилактики мигрени следует обратить внимание на два обстоятельства, связанные с COVID-19. Во-первых, несмотря на изначально появившиеся опасения относительно использования ингибиторов АПФ, исходя из текущих данных, у пациентов, получавших эти препараты, не было повышенного риска COVID-19, поэтому их применение в качестве профилактических средств при головной боли считается безопасным [44]. Во-вторых, поскольку CGRP участвует в механизмах воспалительных реакций, безопасность антагонистов CGRP во время пандемии изучалась при сравнении пациентов с мигренью, получавших лечение моноклональными антителами против CGRP и без них [45]. Результаты показали, что количество случаев COVID-19 и степень тяжести заболевания были одинаковыми между группами.

НПВП являются универсальными средствами для лечения головных болей различной этиологии. Использование НПВП, в частности ибупрофена, для облегчения лихорадки, боли и воспаления эффективно, что было продемонстрировано в том числе в больших метаанализах [46–48]. Споры относительно использования НПВП во время пандемии COVID-19 возникли из нескольких источников. Обеспокоенность тем, что НПВП, такие как ибупрофен, могут ухудшать клинические исходы у инфицированных COVID-19, стала предметом международной дискуссии после единичных сообщений [43]. Всемирная организация здравоохранения первоначально рекомендовала не использовать ибупрофен при COVID-19, но позже было отмечено, что доказательств в поддержку этого утверждения недостаточно и нет никакой связи между использованием НПВП и ухудшением клинических исходов у пациентов с COVID-19 [41]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило доку-

мент, указывающий, что НПВП уменьшают воспаление и могут отсрочить или свести к минимуму признаки и симптомы инфекции¹.

Теоретически ограничение применения НПВП в условиях тяжелого вирусного заболевания может быть связано с повышенным риском отека легких из-за снижения почечной перфузии, что приводит к гиперволемии и гипернатриемии, маскировке первых признаков инфекции и снижению температуры тела, что может поддерживать репликацию вируса. Однако имеются слабые доказательства, показывающие, что использование НПВП до или во время вирусных или бактериальных инфекций нижних дыхательных путей приводит к более высокой частоте осложнений, включая пневмонию, плевральные выпоты, перитонзиллярный абсцесс, диссеминацию инфекции, синуситы, менингит и отит [49]. НПВП ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и ЦОГ-2 и могут задерживать разрешение воспаления, что было показано на моделях острого повреждения легких у животных [49]. Считается также, что НПВП увеличивают экспрессию АПФ [49]. Поэтому потенциальная обеспокоенность по поводу использования НПВП во время пандемии COVID-19 заключалась в увеличении риска заражения инфекцией из-за активизации АПФ2. Например, пациенты с диабетом, принимающие ингибиторы АПФ, которые одновременно принимают ибупрофен, могут подвергаться повышенному риску заражения инфекцией COVID-19. Однако эта корреляция между ибупрофеном и АПФ2 оценивалась на крысах с диабетом и не применялась в исследованиях на людях [50].

Серия наблюдений за пациентами с COVID-19 в отделении интенсивной терапии во Франции показала, что ни один из 9 умерших пациентов не принимал НПВП до госпитализации [43]. Кроме того, исследования влияния использования напроксена и ибупрофена в лечении пациентов в критическом состоянии с COVID-19 не продемонстрировали ухудшения клинических исходов и не идентифицировали каких-либо веских доказательств в пользу ограничения их использования у этой категории пациентов [43].

В целом использование ибупрофена характеризуется высоким уровнем безопасности в облегчении боли, лихорадки и других симптомов респираторных инфекций [51]. E. Rinott et al. в специальном исследовании пациентов с COVID-19 показали, что применение ибупрофена не было связано с ухудшением клинических исходов заболевания [52]. Эти результаты подтверждены L.C. Lund et al. при анализе лиц с положительным результатом теста на SARS-CoV-2, у которых применение НПВП не было связано с повышением смертности, числа госпитализаций или осложнениями инфекции [53]. Схожие результаты получены и в других исследованиях [54, 55].

Между тем клинические исследования показывают, что НПВП, такие как ибупрофен, могут быть полезны на раннем этапе лечения COVID-19 [50]. Они подавляют активность воспалительных реакций, которые приводят к лимфоцитопении и иммуносупрессии [56]. Более того, НПВП, используемые на ранних этапах клинического течения COVID-19,

¹ FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>.

могут предотвратить прогрессирование заболевания. Для раннего лечения COVID-19 рекомендуется добавление НПВП к нитазоксаниду/азитромицину, что было опубликовано в клиническом отчете, демонстрирующем клиническую эффективность вышеупомянутой комбинации [57]. Было обнаружено, что ибупрофен и диклофенак калия превосходят обычно используемый парацетамол не только с точки зрения их обезболивающего и жаропонижающего действия, заметного повышения количества лимфоцитов и улучшения иммунного ответа у пациентов с COVID-19, но и в отношении эффективности лечения в целом [57].

N. Moore et al. провели метаанализ 92 853 публикаций, в которых упоминается COVID-19, в 266 упоминаются НПВП и в 61 – ибупрофен [58]. В трех исследованиях анализировалось влияние НПВП на риск заражения SARS-CoV-2, в пяти описывался риск госпитализации, в 10 работах анализировался уровень смертности и в 6 – частота тяжелых исходов заболевания. В целом авторы не обнаружили признаков какой-либо отрицательной связи применения НПВП, в том числе ибупрофена, при инфекции SARS-CoV-2 и всех перечисленных событиях. Не выявлено повышенного риска заражения SARS-CoV-2 среди населения в целом или в определенных группах, применявших НПВП или ибупрофен. Кроме того, не обнаружено повышенного риска госпитализации или тяжелого течения COVID-19 у лиц, принимавших ибупрофен или НПВП, и не выявлено повышенного риска смерти

от COVID-19 у пациентов, использующих НПВП или ибупрофен. Более того, анализ фактически показал более низкий риск смертности у пациентов, принимавших НПВП [58], что согласуется с ролью воспаления и цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительный опыт применения НПВП в клинической практике для облегчения головной боли различной этиологии делает их универсальными средствами. Возможность их применения у пациентов с COVID-19 должна основываться на клинических данных и результатах специальных исследований.

Научные и клинические данные о последствиях пандемии COVID-19 постоянно обновляются, что требует тщательного анализа актуальной информации. На сегодняшний день данные масштабных исследований и метаанализов позволяют констатировать возможность эффективного и безопасного использования НПВП у пациентов с COVID-19 для облегчения как головной боли, так и других симптомов заболевания. В целом решение о применении НПВП во время пандемии должно приниматься индивидуально для каждого конкретного пациента.

Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Liguori C., Pierantozzi M., Spanetta M., Sarmati L., Cesta N., Iannetta M. et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020;88:11–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>.
- Sampaio Rocha-Filho P.A., Albuquerque P.M., Carvalho L.C.L.S., Dandara Pereira Gama M., Magalhães J.E. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):2. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01367-8>.
- Islam M.A., Alam S.S., Kundu S., Hossain T., Kamal M.A., Cavestro C. Prevalence of Headache in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,275 Patients. *Front Neurol*. 2020;11:562634. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562634>.
- García-Azorín D., Sierra A., Trigo J., Alberdi A., Blanco M., Calcerrada I. et al. Frequency and phenotype of headache in COVID-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):14674. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94220-6>.
- Boley H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7):1415–1421. <https://doi.org/10.1111/head.13856>.
- Tostmann A., Bradley J., Bousema T., Yiek W.K., Holwerda M., Bleeker-Rovers C. et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(16):2000508. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508>.
- Rocha-Filho P.A.S., Magalhães J.E. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1443–1451. <https://doi.org/10.1177/0333102420966770>.
- Orrù G., Bertelloni D., Diolaiuti F., Mucci F., Di Giuseppe M., Biella M. et al. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):575. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050575>.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Navarro-Santana M., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., García-Azorín D., Arendt-Nielsen L., Plaza-Manzano G. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820–3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>.
- Trigo J., García-Azorín D., Planchuelo-Gómez Á., Martínez-Pías E., Talavera B., Hernández-Pérez I. et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):94. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01165-8>.
- De Marinis M., Welch K.M. Headache associated with non-cephalic infections: classification and mechanisms. *Cephalalgia*. 1992;12(4):197–201. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1992.1204197.x>.
- Amanat M., Rezaei N., Roozbeh M., Shojaei M., Tafakhori A., Zoghi A. et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: a multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02152-5>.
- Toptan T., Aktan Ç., Başarı A., Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache*. 2020;60(8):1788–1792. <https://doi.org/10.1111/head.13940>.
- Porta-Etessam J., Matías-Guiu J.A., González-García N., Gómez Iglesias P., Santos-Bueso E., Arriola-Villalobos P. et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache*. 2020;60(8):1697–1704. <https://doi.org/10.1111/head.13902>.
- López J.T., García-Azorín D., Planchuelo-Gómez Á., García-Iglesias C., Dueñas-Gutiérrez C., Guerrero Á.L. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432–1442. <https://doi.org/10.1177/0333102420965146>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Caronna E., Ballvé A., Llauradó A., Gallardo V.J., Arton D.M., Lallana S. et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1410–1421. <https://doi.org/10.1177/0333102420965157>.
- Sampaio Rocha-Filho P.A. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*. 2022;62(6):650–656. <https://doi.org/10.1111/head.14319>.
- Goertz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- Fernández-de-Las-Peñas C., Navarro-Santana M., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., García-Azorín D., Arendt-Nielsen L., Plaza-Manzano G.

- Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820–3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>.
22. García-Azorín D., Layos-Romero A., Porta-Etessam J., Membrilla J.A., Caronna E., Gonzalez-Martinez A. et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia*. 2022;42(8):804–809. <https://doi.org/10.1177/03331024211068074>.
 23. Fernández-de-Las-Peñas C., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Palacios-Ceña D., Florencio L.L., Guerrero A.L. et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia*. 2021;41(13):1332–1341. <https://doi.org/10.1177/03331024211020404>.
 24. Al-Hashel J.Y., Abokallawa F., Alenzi M., Alroughani R., Ahmed S.F. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):97. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01314-7>.
 25. Caronna E., Alpuente A., Torres-Ferrus M., Pozo-Rosich P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache*. 2021;61(8):1277–1280. <https://doi.org/10.1111/head.14197>.
 26. Szperka C.L., Ailani J., Barmherzig R., Klein B.C., Minen M.T., Halker Singh R.B., Shapiro R.E. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers. *Headache*. 2020;60(5):833–842. <https://doi.org/10.1111/head.13810>.
 27. Al-Hashel J.Y., Ismail I.I. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):115. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01183-6>.
 28. Magdy R., Hussein M., Ragaie C., Abdel-Hamid H.M., Khallaf A., Rizk H.I., Dahshan A. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1422–1431. <https://doi.org/10.1177/0333102420965140>.
 29. Li C., Li Y., Ma M., Zhang Y., Bao J., Ge W. et al. The impact of COVID-19 pandemic on headache symptoms and drug withdrawal among patients with medication overuse headache: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):41. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01256-0>.
 30. Straburzyński M., Nowaczewska M., Budrewicz S., Waliszewska-Prośot M. COVID-19-related headache and sinonasal inflammation: A longitudinal study analysing the role of acute rhinosinusitis and ICHD-3 classification difficulties in SARS-CoV-2 infection. *Cephalalgia*. 2022;42(3):218–228. <https://doi.org/10.1177/03331024211040753>.
 31. Bolay H., Karadas Ö., Öztürk B., Sonkaya R., Tasdelen B., Bulut T.D.S. et al. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. *J Headache Pain*. 2021;22(1):94. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01306-7>.
 32. Trigo J., García-Azorín D., Sierra-Mencia Á., Tamayo-Velasco Á., Martínez-Paz P., Tamayo E. et al. Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. *J Headache Pain*. 2021;22(1):51. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01268-w>.
 33. Messlinger K., Neuhuber W., May A. Activation of the trigeminal system as a likely target of SARS-CoV-2 may contribute to anosmia in COVID-19. *Cephalalgia*. 2022;42(2):176–180. <https://doi.org/10.1177/03331024211036665>.
 34. Bergmann C.C., Lane T.E., Stohman S.A. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(2):121–132. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1343>.
 35. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
 36. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168–175. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.
 37. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020;6(31):eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
 38. Schulte L.H., May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>.
 39. Yan J., Melemedjian O.K., Price T.J., Dussor G. Sensitization of dural afferents underlies migraine-related behavior following meningeal application of interleukin-6 (IL-6). *Mol Pain*. 2012;8:6. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-6>.
 40. Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183–187. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>.
 41. Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–683. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500>.
 42. Maassen Van Den Brink A., de Vries T., Danser A.H.J. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01106-5>.
 43. Arca K.N., Smith J.H., Chiang C.C., Starling A.J., Robertson C.E., Halker Singh R.B. et al. COVID-19 and Headache Medicine: A Narrative Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) and Corticosteroid Use. *Headache*. 2020;60(8):1558–1568. <https://doi.org/10.1111/head.13903>.
 44. Gupta R., Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc.). *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):251–254. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.012>.
 45. Caronna E., José Gallardo V., Alpuente A., Torres-Ferrus M., Sánchez-Mateo N.M., Viguera-Romero J. et al. Safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine during the COVID-19 pandemic: Present and future implications. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(8):611–617. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.03.003>.
 46. Bailey E., Worthington H., Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J*. 2014;216(8):451–455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.330>.
 47. Moore R.A., Derry S., Aldington D., Wiffen P.J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD008659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3>.
 48. Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S., Maguire T., Roy Y.M., Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD010794. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010794.pub2>.
 49. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. *BMJ*. 2020;368:m1185. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1185>.
 50. Ampomah S.K., Tagoe B., Adams I., Bugyei K.A. Efficacy and safety profile of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 management: A narrative review. *Front Pharmacol*. 2022;13:1063246. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1063246>.
 51. Winther B., Mygind N. Potential benefits of ibuprofen in the treatment of viral respiratory infections. *Inflammopharmacology*. 2003;11(4):445–452. <https://doi.org/10.1163/156856003322699627>.
 52. Rinott E., Kozier E., Shapira Y., Bar-Haim A., Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.e5–1259.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.003>.
 53. Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M., Christensen S., Thomsen R.W., Christiansen C.F. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308>.
 54. Chandan J.S., Zemedikun D.T., Thayakaran R., Byne N., Dhalla S., Acosta-Mena D. et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):731–739. <https://doi.org/10.1002/art.41593>.
 55. Abu Esba L.C., Alqahtani R.A., Thomas A., Shamas N., Alswaidan L., Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):253–268. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00363-w>.
 56. Kelleni M.T. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110982. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110982>.
 57. Kelleni M.T. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacol Res*. 2020;157:104874. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104874>.
 58. Moore N., Bosco-Levy P., Thurin N., Blin P., Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*. 2021;44(9):929–938. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01089-5>.

Информация об авторе:

Табеева Гюзаль Рафкатовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; grtabeeva@gmail.com

Information about the author:

Gyuzal R. Tabeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; grtabeeva@gmail.com